

БИОМАТЕРИАЛЫ, СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И БИОИНЖЕНЕРИЯ

Севастьянов В.И.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития, Москва

В статье представлены основные результаты фундаментальных и прикладных исследований, полученные сотрудниками Центра (отдела) по исследованию биоматериалов, за период 1999–2009 гг.

Ключевые слова: биоматериалы, биосовместимость, гемосовместимость, медицинские изделия, биополимерные имплантаты, биоинженерия

BIOMATERIALS, DRUG DELIVERY SYSTEMS, AND BIOENGINEERING

Sevastianov V.I.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The paper presents the main fundamental and applied results obtained by The Center (Department) for Biomaterials Research for duration of time from 1999 to 2009.

Key words: biomaterials, biocompatibility, blood compatibility, medical devices, drug delivery systems, biopolymer implants, and bioengineering

ВВЕДЕНИЕ

Отдел по исследованию биоматериалов (с 1991-го по 2008 г. – Центр по исследованию биоматериалов, руководитель д. б. н., профессор В.И. Севастьянов) был организован в 1986 г. как Всесоюзный центр по экспериментальному исследованию гемосовместимых материалов на базе лаборатории биоматериалов для искусственных органов, созданной в 1984 г.

В настоящее время в состав отдела входят лаборатория биоматериалов и систем доставки лекарственных веществ (заведующий д. б. н., профессор В.И. Севастьянов), лаборатория бионанотехнологий (заведующий д. б. н., профессор И.И. Агапов) и лаборатория по клиническим исследованиям медицинских изделий и технологий (заведующий к. м. н. М.Ю. Шагидулин).

Фундаментальные работы отдела посвящены главным образом процессам взаимодействия чужеродной поверхности с белковыми и клеточными компонентами органов и тканей [1–5].

Особое внимание уделяется:

- разработке новых методов исследования процессов взаимодействия поверхности с биологическими средами [6–8];

- построению теоретических моделей, описывающих процессы адсорбции белков, адгезии и агрегации тромбоцитов, индуцированных инородным телом [1, 9–11];
- нахождению количественных закономерностей между физико-химическими и биологическими свойствами биоматериалов синтетической и биологической природы [12–19];
- изучению морфологии, поверхностной и объемной структуры имплантатов на функциональную активность клеток, антигенов и антител [20–23]. Прикладные исследования проводятся по следующим направлениям:
- разработка физических и химических методов модифицирования медицинских изделий для улучшения их медико-технических характеристик [24–30];
- разработка новых систем доставки лекарственных веществ, включая трансдермальные и инъекционные наноразмерные терапевтические системы [31–48];
- разработка и исследование имплантируемых биodeградируемых материалов для заместитель-

Статья поступила в редакцию 01.06.09 г.

Контакты: Севастьянов Виктор Иванович, зав. отделом по исследованию биоматериалов ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ. **Тел.** (499) 196-88-74, **e-mail:** viksev@yandex.ru

ной и регенеративной хирургии мягких тканей, в том числе для тканевой инженерии [49–65];

- разработка и внедрение в клиническую практику заместительной и регенеративной хирургии новых высокотехнологичных способов лечения [66].

Отдел оснащен современным и уникальным оборудованием, которое позволяет на высоком научном и профессиональном уровне выполнять фундаментальные и прикладные исследования в области медицинских материалов и изделий, а также проводить испытания биологической безопасности материалов и изделий медицинского назначения.

Сотрудниками отдела ведется большая научно-преподавательская деятельность: выпуск монографий, учебных пособий и практических рекомендаций. В научных исследованиях принимают участие студенты и аспиранты кафедры физики живых систем факультета молекулярной и биологической физики МФТИ, кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ и кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета МГМА им. И.М. Сеченова.

Основные результаты научной работы отдела опубликованы более чем в 400 печатных работах и 34 патентах, защищено 28 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

Кратко остановимся на наиболее значимых достижениях сотрудников отдела по исследованию биоматериалов.

I. Основные направления в области исследования и разработки био- и гемосовместимых материалов

Прогресс в разработке новых медицинских материалов в значительной степени определяется знанием механизма их взаимодействия с биологическими средами. Однако наибольший интерес и для понимания механизма гемо- и биосовместимости, и для поиска путей улучшения биологических свойств материалов представляют собой процессы адсорбции плазменных и клеточных белков крови. Являясь первой стадией взаимодействия инородного тела с биологическими средами, белки играют ключевую роль как при кратковременном, так и при длительном контакте изделия с кровью и тканями [1–3].

Центральная роль адсорбции белков в механизме взаимодействия чужеродной поверхности с кровью лежит в основе практически всех существующих подходов к разработке гемосовместимых биоматериалов [1, 2, 4, 5]. Существенным прорывом в создании саморегулируемых материалов явилось установление единого механизма гемосовместимости гидрофильных и гидрофобных материалов

на стадии адсорбции белков [1]. Нами было доказано, что независимо от природы материала основной механизм его гемосовместимости заключается в быстром формировании на поверхности обратимо адсорбированного слоя белка. В результате такая белковая граница раздела, сформированная во время контакта изделия с кровью, минимально взаимодействует со свободными белками плазмы крови и белками клеточных мембран и в конечном итоге минимально активирует ферментные и клеточные системы. Только для гемосовместимой гидрофильной поверхности равновесный слой белка формируется в режиме монослойной адсорбции, а для гемосовместимого гидрофобного материала – в режиме мультислойной адсорбции.

Известно, что поверхность клеточных мембран имеет микрогетерогенную структуру и включает в себя заряженные гидрофильные и гидрофобные участки. Было предположено, что имитирование такой структурной неоднородности, или гидрофильно-гидрофобной мозаичности, или того и другого позволит существенно уменьшить взаимодействие поверхности с белками и клетками и в результате повысить вероятность био- и гемосовместимости изделий [2, 6, 7].

Для формирования микрогетерогенных структур на поверхности материалов были привлечены:

- 1) химические методы;
- 2) физические методы, в том числе
 - УФ-обработка;
 - ионно-плазменная обработка поверхности;
 - импульсное плазменно-дуговое распыление графита;
- 3) комбинированное применение физических и химических методов [4, 17–18, 24–30].

В основу всех перечисленных способов был положен принцип минимизации взаимодействия поверхности с белковыми и клеточными компонентами крови.

Полученные закономерности позволили нам с перечисленными ниже институтами разработать несколько способов улучшения медико-биологических свойств изделий [2, 4], включая:

- гепариносодержащие биологические покрытия (Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва);
- самогепаринизируемые биологически активные системы;
- полимерные материалы с микрогетерогенной структурой поверхности (Институт энергетических проблем химической физики РАН, Черноголовка; Московский государственный авиационно-технологический университет им. К.Э. Циолковского, Москва; Государственный научный центр – НИИ физических проблем, Зеленоград);

- самоформируемые системы с саморегулируемой гидрофильно-гидрофобной мозаичной структурой (Московский университет химической технологии им. Д.И. Менделеева, Москва; Институт энергетических проблем химической физики РАН, Черноголовка; Московский физико-технический институт, Долгопрудный).

Немаловажно также, что разработанное семейство покрытий создано на базе спирто- или водорастворимых систем.

Одной из нерешенных задач является создание синтетических сосудистых протезов малого диаметра (менее 5 мм). Поэтому, естественно, решено было проверить эффективность разработанных покрытий для повышения гемосовместимости таких протезов [4, 67].

Было предположено, что узким местом в гемосовместимости биологических и синтетических протезов малого диаметра является их взаимодействие с кровью на молекулярном, а не на клеточном уровне. Используемый метод модифицирования внутренней поверхности протезов наноструктурированным самогепаринизируемым покрытием поз-

волил в условиях *in vitro* минимизировать процессы адсорбции белка, что привело к 5-кратному уменьшению активации системы комплемента и 10-кратному увеличению тромбинового времени.

В острых экспериментах *in vivo* (кошки) после 3 ч имплантации количество адгезированных тромбоцитов на внутренней модифицированной поверхности сосудистых биопротезов (диаметр 2,5–3,0 мм, длина 3,5 см) было существенно меньше по сравнению с необработанными протезами (рис. 1).

При сроках наблюдения от 8 до 16 недель в экспериментах *in vivo* (беспородные собаки), проведенных совместно с отделением сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения, в двух случаях из 10 исходные протезы из ПТФЭ (Gore-Tex ST35015A, диаметр 3,5 мм, длина 4,5–5,0 см) сохранили свою проходимость, в то время как протезы с гепариносодержащим покрытием оказались проходимыми для всех 10 экспериментальных животных.

Гистологические исследования показали, что после 8 недель имплантации процесс интеграции протеза в ткани практически завершается (рис. 2). При этом наблюдается плазматическое пропиты-

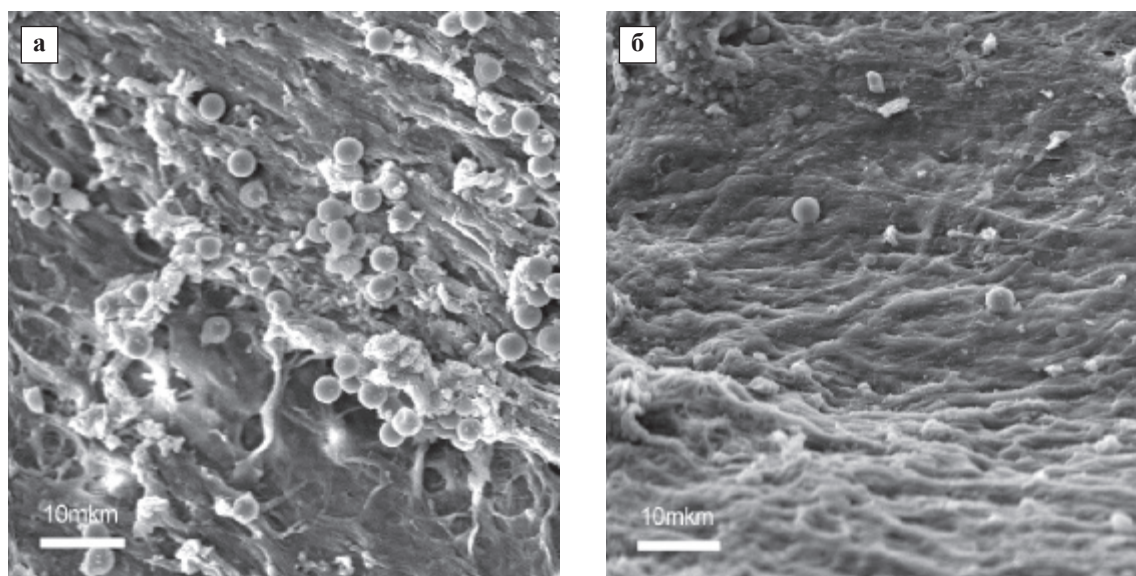


Рис. 1. Микрофотография адгезированных тромбоцитов на поверхности биопротезов кровеносных сосудов после 3 ч имплантации в экспериментах *in vivo* (кошки): а – поверхность, модифицированная ковалентно связанным гепарином; б – поверхность, модифицированная самогепаринизируемым наноструктурированным покрытием. $\times 1500$

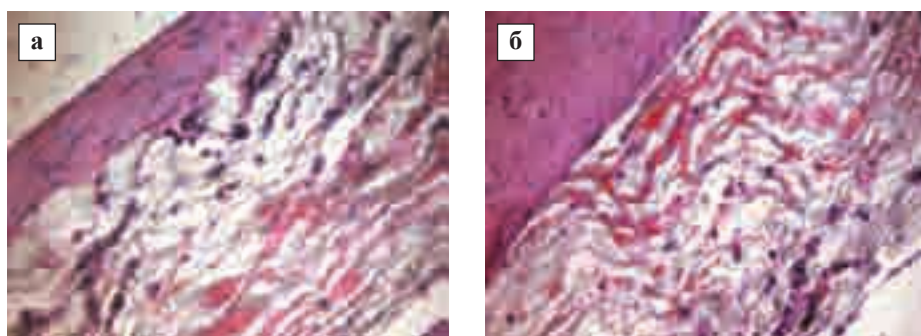


Рис. 2. Тканевая интеграция протезов (Gore-Tex ST35015A), гистологическая картина: а – исходный протез; б – протез с самогепаринизируемым наноструктурированным покрытием

вание протезов. Необработанные протезы демонстрируют образование толстой гиперплазированной неоинтимы. В случае наноструктурированного гепариносодержащего покрытия гиперплазия неоинтимы менее выражена, наблюдается образование монослоя уплощенных эндотелиальных клеток с хорошей степенью реваскуляризации. Таким образом, модифицированное покрытие синтетических протезов замедляет процесс их интеграции в ткани, уменьшает реакцию неоинтимальной гиперплазии и тем самым обеспечивает лучшую проходимость.

II. Микро- и наноструктурированные биополимерные имплантаты для заместительной и регенеративной хирургии мягких тканей

Имплантаты из биологических полимерных материалов занимают особую нишу на рынке биорезорбируемых (биodeградируемых) имплантируемых материалов и изделий с двумя основными сегментами:

- биорезорбируемые имплантируемые изделия для ортопедии, стоматологии, сердечно-сосудистой хирургии, нейрохирургии и др.;
- для заместительной и восстановительной хирургии костных, хрящевых и мягких тканей.

Биополимеры (альгинаты, коллаген, желатин, хитозан, гиалуроновая кислота, полиэфиры бактериального происхождения), обладая высокой биосовместимостью, являются также высокоэффективными биостимуляторами. При имплантации они расщепляются на более простые соединения, которые выводятся из организма либо принимают активное участие в метаболизме на клеточном уровне. Конечные продукты резорбции биополимерных имплантатов – вода и углекислый газ.

К данному классу имплантируемых материалов, предназначенных для замещения дефектов мягких тканей, в том числе с использованием клеточных технологий, относятся композиция гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ и мембрана имплантируемая биополимерная *ЭластоПОБ*[®], разработанные в нашем институте совместно с АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва. Производитель имплантатов – ЗАО «Биомир сервис», Москва [52].

Сферо[®]ГЕЛЬ имеет вид зернистого желеобразного вещества, представляющего собой уникальный комплекс пептидов и гликозаминогликанов. По аминокислотному составу *Сферо*[®]ГЕЛЬ идентичен коллагену, но превосходит его по содержанию гексозаминов в 2 раза, а уроновых кислот – более чем в 15 раз. Размер микрочастиц в геле – от 30 до 300 мкм, набухаемость не менее 87%, pH 4,8–7,2. Среднее время биорезорбции в организме – от нескольких недель до 9 месяцев, в зависимости от места имплантации и размера микрочастиц [52–54]. Выпускается в инъекционной форме в шприцах по 1, 2 и 5 мл (рис. 3).

ЭластоПОБ[®] изготавливается в виде пленки, в том числе армированной (рис. 4), или губки (рис. 5) из нанокompозитного материала на основе бактериального сополимера полиоксибутиратоксивалерат и полиэфира. Среднее время биорезорбции имплантата в организме – от 6 месяцев до 1 года, в зависимости от места имплантации, формы и размеров изделия [49–52, 55].

Экспериментально были доказаны и клинически подтверждены высокие биосовместимые и биостимулирующие свойства биополимерных имплантатов *Сферо*[®]ГЕЛЬ [53–54] и *ЭластоПОБ*[®] [49–51, 55–61] способствующие регенерационным процессам в местах повреждения тканей. Многоцентровые доклинические и клинические исследования проводи-



Рис. 3. Общий вид инъекционной формы композиции гетерогенного геля «Сферо[®]ГЕЛЬ»



Рис. 4. Общий вид мембраны имплантируемой биополимерной ЭластоПОБ®, армированной полипропиленовой сеткой

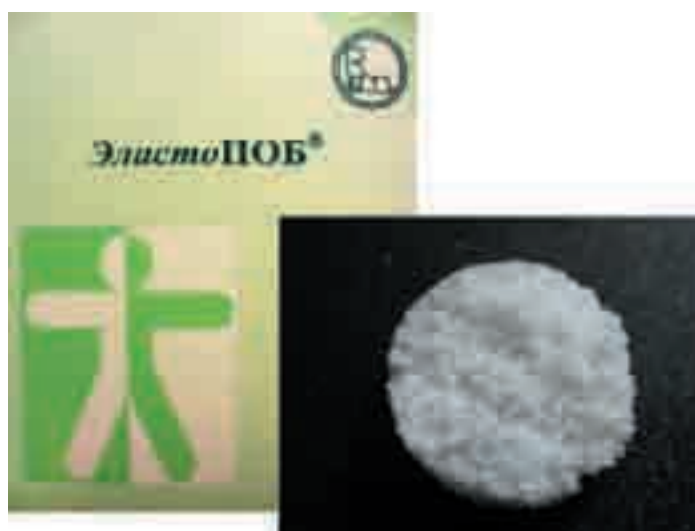


Рис. 5. Общий вид губки ЭластоПОБ®-3D

лись в ведущих медицинских центрах, клинических областных и городских больницах России [66].

В настоящее время биополимерные имплантаты *Сферо*®ГЕЛЬ и *ЭластоПОБ*® разрешены к применению в клинической практике и применяются в качестве:

- имплантируемых носителей для трансплантации и локализации стволовых клеток при лечении травм спинного мозга (*Сферо*®ГЕЛЬ и *ЭластоПОБ*®);
- имплантатов при хирургическом лечении нарушений проводимости периферических нервов (*Сферо*®ГЕЛЬ и *ЭластоПОБ*®);
- биоактивной искусственной синовиальной жидкости при терапевтическом лечении деформирующих артрозов коленных суставов (*Сферо*®ГЕЛЬ);
- профилактики формирования грубых послеоперационных рубцовых тканей у больных с

опухолями головы и шеи в процессе реабилитации при последующих реконструктивных и пластических операциях (*Сферо*®ГЕЛЬ);

- эндопротезов передней брюшной стенки (армированный *ЭластоПОБ*®);
- имплантируемых носителей и депо биологически активных веществ при лечении заболеваний печени, щитовидной и поджелудочной железы (*Сферо*®ГЕЛЬ);
- гелевого покрытия при лечении эрозий и язв роговицы глаза и кожи (*Сферо*®ГЕЛЬ);
- пролонгированных систем доставки лекарственных веществ в переднюю камеру глаза (*ЭластоПОБ*®-3D).

Для изготовления матриц из *ЭластоПОБ*® мы использовали наиболее распространенный химический метод – выщелачивание. В неполярный рас-

твор полимера вводилась микродисперсная фракция водорастворимого вещества (NaCl, сахарная пудра), которое затем вымывалось водой, что приводило к формированию пористой структуры (рис. 6).

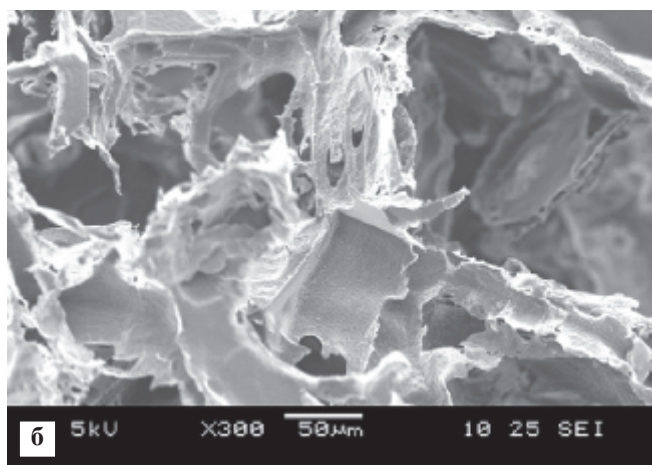
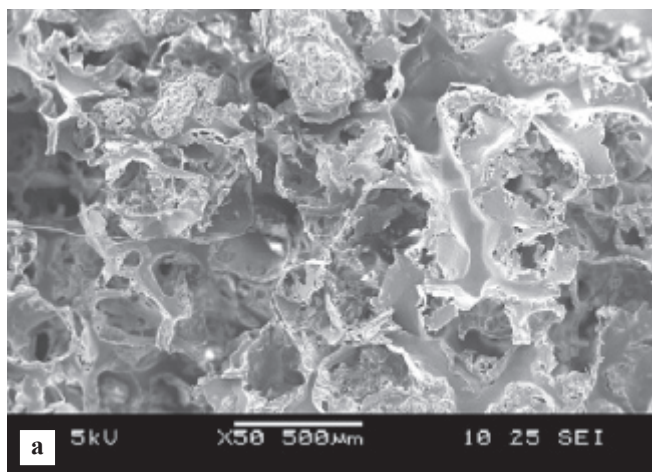


Рис. 6. Пористая структура *ЭластоПОБ®-3D*, полученная методом выщелачивания: а – $\times 50$; б – $\times 300$. Сканирующий электронный микроскоп JSM-6360 LA (JEOL, Япония)

Такой метод обладает целым рядом недостатков, наиболее существенными из которых являются:

- невозможность получения заранее заданной структуры;
- ограниченные возможности в регулировании пористости и морфологии матрикса;
- хаотичность и низкая воспроизводимость образующейся пористой структуры.

В связи с этим нами были разработаны новые методы формирования пористых матриксов из полимеров биологического происхождения, основанные на современных физических методах электроспиннинга и биопринтирования [64]. В методе электроспиннинга при подаче высокого постоянного напряжения на капилляр, из которого вытекает раствор полимера из-за электростатического отталкивания происходит расслаивание потока на

нити, которые, переплетаясь, формируют пористую структуру на подложке. Варьируя такие параметры, как напряженность поля, скорость подачи и концентрация мономера, можно в широких пределах менять размер волокон, размер пор, величину пористости и отношение поверхности к объему (рис. 7).

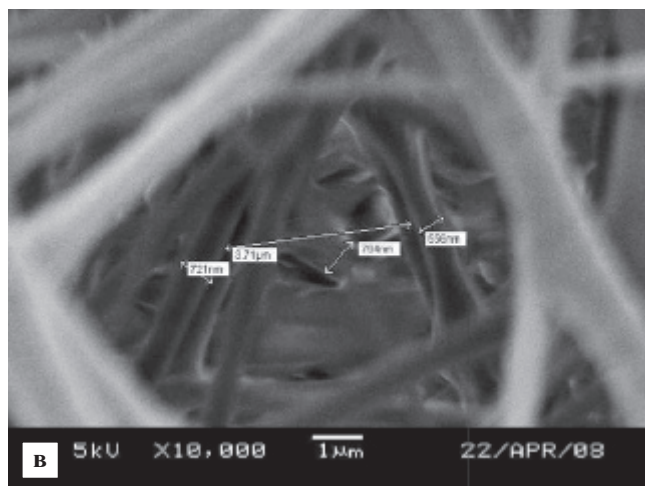
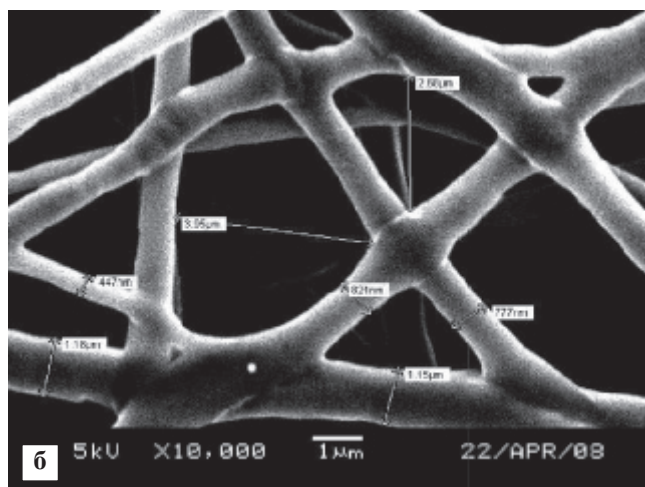
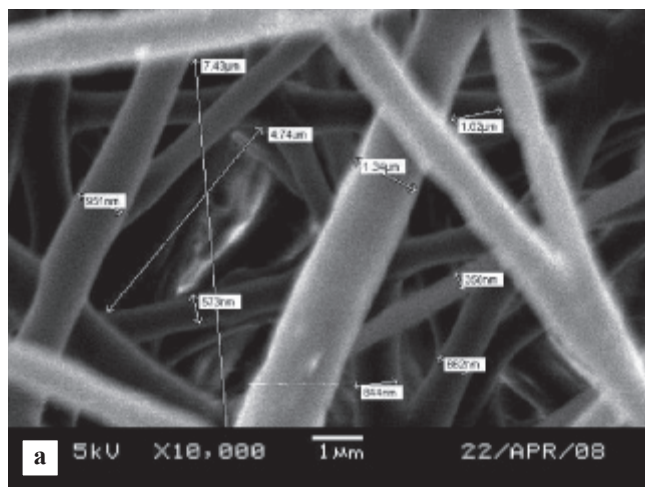


Рис. 7. Пористая структура из гомополимера поли- β -оксибутирата, полученная методом электроспиннинга при различных расстояниях от капилляра до подложки: 10 см (а), 15 см (б) и 20 см (в)

В методе биопринтирования используется технология струйной печати, которая позволяет создавать трехмерные структуры с заранее заданной морфологией. В этом методе, как и в обычном струйном принтере, используются «биочернила» – это могут быть белки, полимеры для создания матрикса или живые клетки. В качестве подложки используется «биобумага» – специальная поверхность, которая обеспечивает стабилизацию и существование созданных структур. В случае принтирования белков и клеток это должна быть биосовместимая поверхность. Трехмерные структуры формируются с помощью биопринтера, который использует технологию высокоскоростной струйной печати «биочернил» для формирования заранее запрограммированных конструкций из тех или иных биологических субстанций на «биобумаге» (рис. 8). Следующим шагом данного направления работ явится создание имплантируемых систем на основе биополимерных матриксов и клеточных или тканевых структур, так называемых гибридных органов.

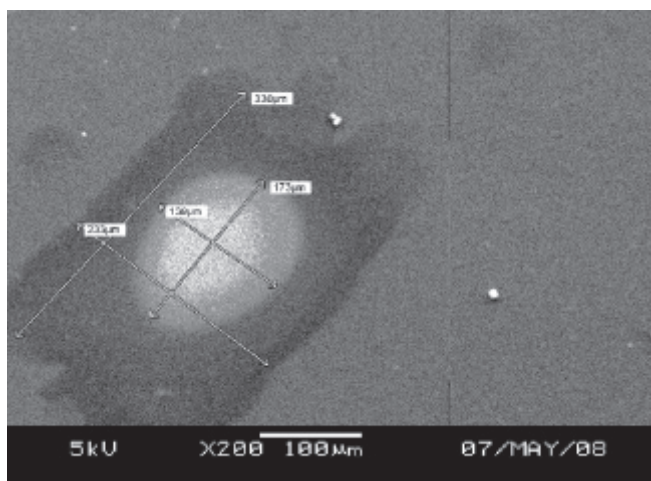


Рис. 8. Гелевая трехмерная структура, полученная методом биопринтирования из раствора коллагена. Сканирующий электронный микроскоп JSM-6360 LA (JEOL, Япония). $\times 200$.

III. Трансдермальные терапевтические системы

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС), так называемые «сухие капельницы» или лекарственные пластыри, являются альтернативой капельного внутривенного введения лекарственных веществ (ЛВ), относятся к пролонгированным формам ЛВ, позволяющим поддерживать длительное время (до 6 суток) постоянную концентрацию ЛВ в крови [4, 5]. При применении ТТС значительно увеличивается биодоступность ЛВ. Терапевтические дозы ЛВ, вводимые через неповрежденную кожу, значительно ниже, чем дозы тех же препаратов при пероральном приеме за счет отсутствия первого

прохождения ЛВ через желудочно-кишечный тракт и печень. Это приводит к существенному снижению риска возникновения побочных отрицательных реакций. Следует отметить, что данная лекарственная форма проста и удобна в использовании. Она применяется путем аппликации на внутреннюю поверхность плеча 1 раз в 2 дня, не требуя при этом от пациента особых усилий, связанных с режимом ее использования. При необходимости пациент может самостоятельно прекратить действие препарата путем удаления ТТС с поверхности кожи.

В институте работы по созданию, доклиническому и клиническому исследованию трансдермальных терапевтических систем ведутся с 1991 г.

В рамках совместных исследований АНО «ИМБИИТ» и ЗАО «Биомир-Сервис» были разработаны два вида матрицы-адгезива, одна из которых предназначена для переноса через кожу спирторастворимых ЛВ, а другая – водорастворимых и липорастворимых ЛВ, на основе которых были разработаны 9 трансдермальных терапевтических систем:

1. ТТС пропранолола (гипотензивное и антиаритмическое средство), торговое название «АдреноБлок®», ФСП 42-0485412003, рег. номер ЛС-001817 от 28.07.2006 [37, 39, 40];
2. ТТС ацетилсалициловой кислоты (антиагрегационное и противовоспалительное средство), торговое название «АскоТэлФ®» [34, 37, 45];
3. ТТС кофеина (психостимулирующее средство), торговое название «КоТэлФ®» [41–44];
4. ТТС тестостерона (гормональное средство), торговое название «ТесТэлФ®»;
5. ТТС хлорпропамида (сахаропонижающее средство), торговое название «Андиаб®» [31, 32, 48];
6. ТТС ацизола (антидот угарного газа) [46];
7. ТТС инсулина (антидиабетическое средство) [33, 35, 36, 38];
8. ТТС лидокаина (местное анестезирующее средство) [47];
9. ТТС феназепама (транквилизирующее средство).

К настоящему времени проведены:

- доклинические и многоцентровые клинические исследования – для «АдреноБлок®» (ТТС пропранолола) [15–17];
- доклинические и ограниченные клинические исследования для ТТС хлорпропамида [15, 18–20], ТТС инсулина [20–24], ТТС ацетилсалициловой кислоты [15, 25, 26], ТТС кофеина [27–29], ТТС тестостерона [32];
- доклинические исследования для ТТС ацизола [30], ТТС лидокаина [31], ТТС феназепама.

Проведенные предварительные клинические исследования на добровольцах доказали наличие стабильного терапевтического действия этих ТТС.

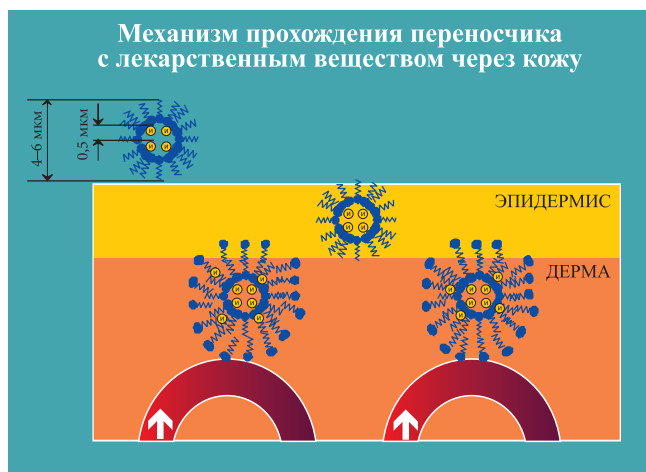


Рис. 9. Схема трансдермальной диффузии мицелл, изготовленных с использованием эмульгатора липофильно-гидрофильной природы САФ-М-99, содержащих молекулы лекарственного вещества

Проницаемость кожи зависит в значительной степени от молекулярной массы лекарственных веществ (ЛВ) и их растворимости в полярных и неполярных жидкостях.

В общем случае чем больше молекулярная масса ЛВ, тем сложнее, а подчас и невозможно, обеспечить диффузию ЛВ через кожу в терапевтических дозах с постоянной скоростью за определенный интервал времени. Крупнейшие фармацевтические компании ведут интенсивный поиск химических, физических и биологических активаторов диффузии высокомолекулярных веществ через кожу для создания соответствующих трансдермальных терапевтических систем.

Нами был найден высокоэффективный переносчик низкомолекулярных и высокомолекулярных ЛВ через кожу липофильно-гидрофильной природы, названный САФ-М-99. САФ-М-99 является эмульгатором, склонным к мицеллообразованию в водных и органических средах, а также способным менять свою пространственную ориентацию в зависимости от полярности растворителя.

Предполагаемый механизм трансдермального переноса мицелл ЛВ с помощью переносчика САФ-М-99 состоит в следующем (рис. 9). При контакте кожи в присутствии витамина Е с мицеллами САФ-М-99, содержащими водный раствор инсулина, происходит разрыхление кожи с одновременным растворением витамина Е в билипидных слоях гидрофобного рогового слоя. При прохождении мицелл через гидрофобный роговой слой ее внешняя поверхность обогащена гидрофобными группами молекул САФ-М-99. При последующей диффузии мицелл через преимущественно гидрофильную дерму молекулы САФ-М-99 начинают разворачивать свои гидрофильные группы в сторону окружающей

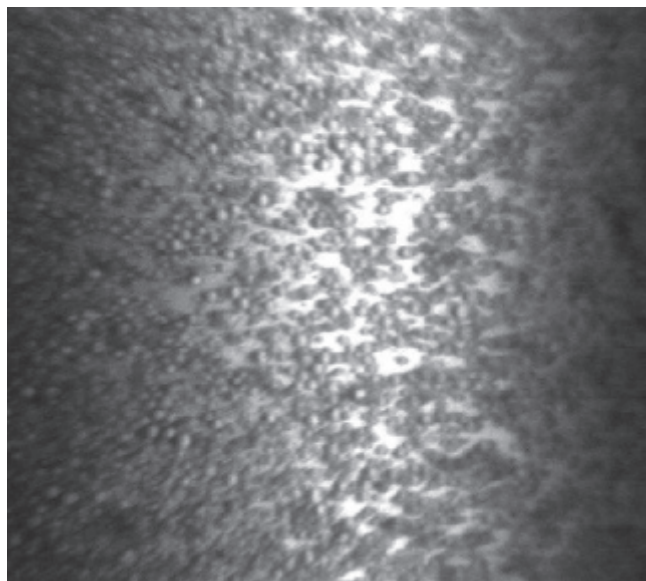


Рис. 10. Микрофотография эмульсии. Конфокальный микроскоп ConfoScan 3 (Nidek Technologies, Япония). $\times 40$

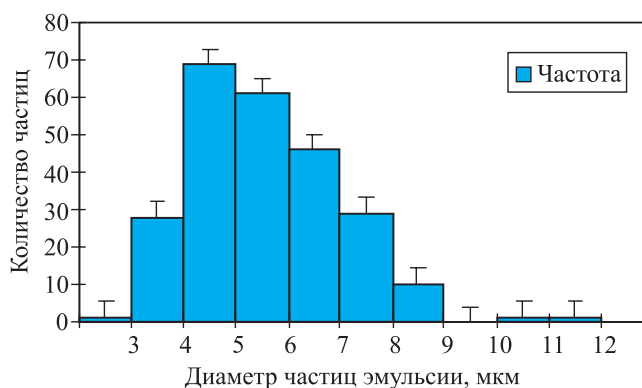


Рис. 11. Распределение частиц эмульсии по их диаметру

среды, высвобождая при этом молекулы инсулина, который затем диффундирует через стенки кровеносных сосудов в кровоток.

Общий вид эмульсионного раствора и результаты исследования распределения частиц эмульсии по размерам представлены на рис. 10–11. Основную массу составляют частицы размером 4–6 мкм (около 47%), средний размер частиц $5,5 \pm 1,3$ мкм. Эмульсия сохраняет устойчивость в течение нескольких суток.

Введение в состав трансдермальных форм эмульсионной композиции позволило от 2 до 20 раз увеличить диффузионный поток низкомолекулярных веществ, таких как кофеин [29], ацизол [30] и лидокаин [31].

Эффективность разработанной эмульсионной композиции для переноса высокомолекулярных веществ была показана на примере ТТС инсулина. Сравнительно большая молекулярная масса инсулина ($\sim 5,7$ кДа) не позволяет ему проникать через кожу без какого-либо специфического переносчика.

Таблица

Параметры разработанных ТТС инсулина

Параметры системы			Тип матрицы			
			Коллагеновая	Коллагеновая армированная	Полимерная	Эмульсионная/резервуарная
Скорость диффузии, инсулина 10 ⁻³ Ед/см ² ·ч	Водно-спирт. раствор	1-е сутки	41 ± 12	64 ± 4	–	–
		2-е сутки	30 ± 9	28 ± 1	–	–
	Эмульсия	1-е сутки	–	105,2 ± 8,9	81,9 ± 14,8	86,4 ± 24,7
		2-е сутки	–	58,7 ± 9,5	34,9 ± 5,2	86,2 ± 30,2
Терапевтически эффективная площадь, см ² *			24	10	12	12
Выход инсулина за 48 ч (%)			4,5	22	13	–

Примечание. * – терапевтически эффективная площадь – площадь ТТС, необходимая для поддержания скорости диффузии гормона через кожу, равной ~ 1,0 Ед/час, что соответствует средней скорости секреции инсулина поджелудочной железой здорового человека

Результаты разработанных нами четырех видов ТТС инсулина представлены в таблице. Суммированы значения удельных скоростей диффузии инсулина в условиях *in vitro*, терапевтически эффективные площади и выход гормона из ТТС за двое суток. Для армированной коллагеновой ТТС площадь и выход инсулина рассчитаны для случая, когда он вносился в матрицу в составе эмульсии.

Как видно из таблицы, для резервуарной формы ТТС на эмульсионной основе средняя скорость диффузии инсулина постоянна в течение не менее 2 сут и составляет ~ 0,086 Ед/см² ч.

К наиболее близким исследованиям по созданию ТТС на основе инсулинсодержащих эмульсий относится разработанный канадскими учеными раствор Biphasix (Канада, 2002 г.), представляющий собой двухфазную систему из масла и воды. При испытаниях системы Biphasix на крысах уже через 2 сут происходит снижение уровня глюкозы в крови на 43,7%. Эти данные практически совпадают с результатами, полученными нами в экспериментах *in vivo* по исследованию эффективности коллагеновых армированных ТТС инсулина на крысах. Однако в нашем случае коллагенсодержащая армированная матрица содержала 1,2 мг инсулина в отличие от 10 мг в системе Biphasix, что свидетельствует о большей эффективности разработанных ТТС инсулина.

Для демонстрации возможности трансдермальной доставки биологически активного инсулина были проведены предварительные исследования функциональных свойств синтетической ТТС инсулина на двух пациентах-добровольцах с сахарным диабетом.

Разрешение на проведение данных исследований было получено с согласия этического комитета института (протокол заседания № 4 от 14 октября 2004 г.) на ученом совете института (протокол заседания № 6 от 5 ноября 2004 г.).

Способ применения заключался в аппликации ТТС на внутреннюю поверхность плеча пациента.

Уровень сахара в крови регистрировался пациентами самостоятельно с помощью глюкометра. Во время испытаний ТТС инсулина пациенты соблюдали рекомендуемую врачом-эндокринологом диету.

По сравнению с обычной утренней дозой пролонгированного инсулина, принимаемой первой пациенткой, на время аппликации исследуемых ТТС она была снижена в два раза. У второй больной была снижена в два раза как утренняя, так и вечерняя доза пролонгированного инсулина. Во время аппликации ТТС инсулина сниженная доза пролонгированного инсулина была скомпенсирована как в первом, так и во втором случае в течение 48 ч.

Таким образом, полученный эффект снижения дозы пролонгированного инсулина у пациента с сахарным диабетом I типа и у пациента с инсулинпотребным диабетом II типа при аппликации ТТС с эмульсионной формой инсулина демонстрирует возможность трансдермального переноса биологически активного гормона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ближайшие годы основной акцент исследований в отделе по исследованию биоматериалов будет сделан на разработке новых систем доставки лекарственных веществ и новых наноконпозиционных биополимерных материалов, способных временно или постоянно компенсировать функции утраченных или патологически измененных органов.

И в заключение сотрудники отдела по исследованию биоматериалов поздравляют весь коллектив Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов с 40-летним юбилеем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биосовместимость / Под ред. В.И. Севастьянова. М.: ИЦВНИИГС, 1999.

2. Севастьянов В.И. Материалы медицинского назначения: настоящее и будущее // Вестник трансплантол. и искусственных органов. 1999. № 1. С. 32–38.
3. Sevastianov V.I., Rosanova I.B., Vasin S.L., Nemets E.A., Vasilets V.N. Protein Adsorption as a Bridge Between the Short-Term and Long-Term Blood Compatibility of Biomaterials // Biomaterials and Drug Delivery toward New Millennium. K.D. Park, I.C. Kwon, N. Yui, S.Y. and K. Park. Yan Rim Won Publ. Co., Seoul, Korea. 2000. P. 497–515.
4. Севастьянов В.И. Биоматериалы для искусственных органов // Вестник трансплантол. и искусственных органов. 2001. № 3–4. С. 123–131.
5. Sevastianov V.I. Blood compatible biomaterials: current status and future perspectives // Trends in Biomaterials and Artificial Organs. 2002. Vol. 15 (2). P. 20–30.
6. Немец Е.А., Севастьянов В.И. Сравнительная эффективность применения гематологических методов для анализа прокоагулянтной активности медицинских материалов // Медицинская техника. 1999. № 6. С. 18–22.
7. Немец Е.А., Порунова Ю.В., Друшляк И.В., Беломестная З.М., Севастьянов В.И. Влияние природы функциональных химических групп поверхности на медико-биологические свойства материалов для контакта с кровью // Перспективные материалы. 1999. № 6. С. 36–41.
8. Егорова В.А., Немец Е.А., Севастьянов В.И. Сравнительный анализ двух подходов к оценке тромбогенности биоматериалов в условиях *in vitro* // Медицинская техника. 2003. № 6. С. 29–32.
9. Космовский С.Ю., Васин С.Л., Розанова И.Б., Севастьянов В.И. Математическая обработка распределения тромбоцитов человека по размерам для выявления гетерогенности клеток // Медицинская техника. 1999. № 6. С. 41–43.
10. Титушкин И.А., Васин С.Л., Севастьянов В.И. Кинетика адгезии тромбоцитов человека на твердую поверхность // ЖФХ. 2003. Т. 77. № 6. С. 1008–1011.
11. Vasin S.L., Titushkin I.A., Sevastianov V.I. Mathematical model of static platelet adhesion on a solid surface // J. Biomed. Mater. Res. 2003. 67A. P. 582–590.
12. Титушкин И.А., Васин С.Л., Алехин А.П., Розанова И.Б., Исаев В.И., Севастьянов В.И. Влияние структурных и энергетических свойств углеродных покрытий на адгезию тромбоцитов человека // Перспективные материалы. 1999. № 5. С. 43–51.
13. Севастьянов В.И., Немец Е.А., Касатов Д.А. Особенности взаимодействия белков плазмы крови человека с гепаринизированной поверхностью // Перспективные материалы. 2000. № 3. С. 65–69.
14. Покидышева Е.Н., Немец Е.А., Тремсица Ю.С., Севастьянов В.И. Конкурентная адсорбция фибриногена человека на поверхность кварца // Биофизика. 2000. Т. 45. С. 809–815.
15. Titushkin I.A., Vasin S.L., Rosanova I.B., Pokidysheva E.N., Alekhin A.P., Sevastianov V.I. Carbon-coated polyethylene: effect of surface energetic and topography on human platelet adhesion // ASAIO Journal. 2001. Vol. 47. P. 11–17.
16. Pokidysheva E.N., Maklakova I.A., Belomestnaya Z.M., Perova N.V., Bagrov S.N., Sevastianov V.I. Comparative analysis of human serum albumin adsorption and complement activation for intraocular lenses // Artificial Organs. 2001. Vol. 25. № 6. P. 453–458.
17. Немец Е.А., Егорова В.А., Кузнецов А.В., Севастьянов В.И. Влияние сульфирования поверхности полиэтилена на адсорбцию белков плазмы и активацию внутреннего пути свертывания крови // Перспективные материалы. 2001. № 6. С. 70–75.
18. Немец Е.А., Касатов Д.А., Севастьянов В.И. Взаимодействие гепарина с аминокислотными материалами // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47. № 5. С. 526–536.
19. Немец Е.А. Влияние гидрофильно-гидрофобной наноструктуры поверхности на биологические свойства материалов медицинского назначения // Перспективные материалы. 2005. № 4. С. 58–63.
20. Перова Н.В., Довжик И.А., Севастьянов В.И., Бесмертный А.М., Еричев В.П., Робустова О.В. Медико-биологические исследования дренажа для лечения тяжелых форм глаукомы // Глаукома. 2003. № 4. С. 40–44.
21. Ремеева Е.А., Розанова И.Б., Елинсон В.М., Севастьянов В.И. Влияние физико-химических свойств наноструктурированной поверхности политетрафторэтилена на характер его взаимодействия с сывороточным альбумином и тромбоцитами человека // Перспективные материалы. 2007. № 5. С. 56–64.
22. Севастьянов В.И., Немец Е.А., Волова Т.Г., Марковцева М.Г. Трехмерные пористые матрицы для трансплантации клеток на основе биодеградируемого бактериального сополимера «Биопластотан» // Перспективные материалы. 2007. № 6. С. 5–10.
23. Немец Е.А., Ефимов А.Е., Егорова В.А., Тоневский А.Г., Севастьянов В.И. Микро- и наноструктурные характеристики трехмерных пористых носителей ЭластоПОБ®-3D // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 45. № 3. С. 345–347.
24. Полухина О.С., Василец В.Н., Севастьянов В.И. Модифицирование физико-химических свойств поверхности полиэтиленов медицинского назначения методом прививочной полимеризации моноакрилата поли (этилен оксида), иницированной вакуумным ультрафиолетом // Перспективные материалы. 2003. № 5. С. 58–65.
25. Vasilets V.N., Kuznetsov A.V., Sevastianov V.I. Vacuum ultraviolet treatment of polyethylene to change surface properties and characteristics of protein adsorption // J. Biomed. Mater. Research, Part A, 2004. 69A. P. 428–435.
26. Vasilets V.N., Hirose A., Yang Q., Singh A., Sammynaiken R., Shulga Yu.M., Kuznetsov A.V., Sevastianov V.I. Chapter 5: Hot wire plasma deposition of doped DLC films on fluorocarbon polymers for biomedical applications // Plasma Processes and Polymers, R.d'Agostino, P. Favia, C. Oehr, and M.R. Wertheimer. (eds), Wiley-VCH. P. 65–76 (2005).
27. Vasilets V.N., Kuznetsov A.V., Sevastianov V.I. Regulation of the biological properties of medical polymer materials

- with use of a gas-discharge plasma and vacuum ultraviolet radiation // *High Energy Chemistry*. 2006. Vol. 40 (2). P. 79–85.
28. *Василец В.Н., Севастьянов В.И.* Модифицирование полимерных биоматериалов плазмой газового разряда и вакуумным ультрафиолетовым излучением // *Энциклопедия низкотемпературной плазмы*. Серия Б. Т. XI-5. М.: Янус-К, 2006. С. 160–172.
 29. *Василец В.Н., Тальрозе Р.В., Севастьянов В.И., Пономарев А.И.* Энергосберегающие технологии модифицирования полимерных материалов с использованием плазмы газового разряда и ВУФ-излучения // *Известия Академии наук, серия «Энергетика»*, 2008. № 2. С. 133–148.
 30. *Севастьянов В.И., Василец В.Н.* Плазмохимическое модифицирование фторуглеродных полимеров для создания новых гемосовместимых материалов // *Российский химический журнал*. 2008. Т. 52. № 3. С. 72–80.
 31. *Шумаков В.И., Саломатина Л.А., Яковлева Н.В., Урьяш В.Ф., Севастьянов В.И.* Трансдермальная лекарственная форма хлорпропамида как альтернатива пероральному введению гипогликемизирующих препаратов для пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 1999. № 4. С. 30–33.
 32. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Яковлева Н.В., Урьяш В.Ф., Шумаков В.И.* Трансдермальная форма хлорпропамида как новый способ введения гипогликемизирующего препарата // *Медицинская техника*, 2000. № 2. С. 3–6. 94.
 33. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Кузнецова Е.Г., Яковлева Н.В., Шумаков В.И.* Трансдермальные системы введения инсулина // *Медицинская техника*, 2003. № 2. С. 21–24.
 34. *Тихобаева А.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Исследование трансдермальной матричной системы доставки ацетилсалициловой кислоты в условиях *in vitro* // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2003. № 4. С. 50–54.
 35. *Кузнецова Е.Г., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Трансдермальные коллагенсодержащие системы доставки инсулина // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2003. № 4. С. 59–63.
 36. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Кузнецова Е.Г., Собко О.М., Шумаков В.И.* Матричные и резервуарные трансдермальные терапевтические системы инсулина на основе нетканых и полимерных материалов // *Перспективные материалы*. 2004. № 4. С. 44–48.
 37. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Тихобаева А.А., Собко О.М., Урьяш В.Ф.* Полиакрилатная композиция для трансдермальной доставки лекарственных веществ // *Перспективные материалы*. 2004. № 1. С. 46–53.
 38. *Собко О.М., Кузнецова Е.Г., Саломатина Л.А., Гончарова Т.Н., Севастьянов В.И., Шумаков В.И.* Первый опыт клинического применения трансдермальной терапевтической системы инсулина // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2004. № 2. С. 45–46.
 39. *Шумаков В.И., Колпаков Е.В., Курылёва О.М., Лукава М.Г. и др.* Многоцентровые клинические исследования трансдермальной терапевтической системы «АдреноБлок» // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2005. № 2. С. 34–37.
 40. *Курылёва О.М., Лавренева Е.О., Сычев Д.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Исследование фармакокинетики трансдермальной терапевтической системы неселективного β -блокатора пропранолола // *Клиническая фармакология и терапия*. 2005. 14 (4). С. 80–82.
 41. *Саленко Ю.А., Грачева О.Н., Вятлева О.А., Кузнецова Е.Г., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Трансдермальная терапевтическая система кофеина как средство коррекции психофизиологического состояния человека при длительной операторской деятельности без сна // *Воен.-мед. журн.* 2008. № 3. С. 89–90.
 42. *Курылёва О.М., Грачева О.Н., Вятлева О.А., Кузнецова Е.Г., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Исследования специфической эффективности трансдермальной терапевтической системы кофеина на здоровых добровольцах // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2008. № 1. С. 40–44.
 43. *Кузнецова Е.Г., Курылёва О.М., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Матричные трансдермальные системы доставки кофеина на основе полимерной и эмульсионной композиций // *Медицинская техника*. 2008. № 3. С. 33–35.
 44. *Kuznetsova E.G., Kuryleva O.M., Salomatina L.A., Sevastyanov V.I.* Matrix Transdermal Systems for Caffeine Delivery Based on Polymer and Emulsion Compounds // *Biomedical Engineering*. 2008. Vol. 42. № 3. P. 141–144.
 45. *Басок Ю.Б., Полухина О.С., Тихобаева А.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Экспериментальное исследование фармакологических свойств трансдермальной терапевтической системы ацетилсалициловой кислоты // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2008. № 4. С. 38–41.
 46. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Кузнецова Е.Г., Серегина М.В., Басок Ю.Б.* Трансдермальная терапевтическая форма ацизола – антидота угарного газа // *Перспективные материалы*. 2008. № 6. С. 55–59.
 47. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Серегина М.В., Зайцева М.А. и др.* Опыт экспериментальных исследований трансдермальной терапевтической системы лидокаина // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2008. № 6. С. 19–23.
 48. *Басок Ю.Б., Полухина О.С., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Сравнительный анализ фармакокинетики хлорпропамида при использовании трансдермальной терапевтической системы и традиционного способа введения // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2008. № 6. С. 24–27.
 49. *Севастьянов В.И., Перова Н.В., Довжик И.А. и др.* Медико-биологические свойства полиоксиканоатов – биodeградируемых бактериальных полимеров // *Перспективные материалы*. 2001. № 5. С. 46–55.

50. *Volova T.G., Shishatskaya E.I., Sevastianov V.I., Efremov S.N., Mogilnaya O.M.* Results of biomedical investigations of PHB and PHB/PHV fibers // *Biochemical Bioengin J.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 125–133.
51. *Sevastianov V.I., Volova T.G., Perova N.V., Shishatskaya E.I., Kalacheva G.S.* Production of purified polyhydroxyalkanoates (PHAs) for applications in contact with blood // *J. of Biomater. Sci. Polymer. Edn.* 2003. Vol. 14. № 10. P. 1029–1042.
52. *Шумаков В.И., Севастьянов В.И.* Биополимерные матриксы для искусственных органов и тканей // *Здравоохранение и медицинская техника.* 2003. № 4. С. 30–32.
53. *Перова Н.В., Порунова Ю.В., Урьяш В.Ф., Фаминская Л.А. и др.* Биodeградируемый коллагенсодержащий матрикс Сферогель™ для биоискусственных органов и тканей // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2003. № 4. С. 46–49.
54. *Перова Н.В., Порунова Ю.В., Урьяш В.Ф., Фаминская Л.А. и др.* Биodeградируемый коллагенсодержащий матрикс Сферогель™ для клеточной трансплантации // *Перспективные материалы.* 2004. № 2. С. 52–59.
55. *Севастьянов В.И., Егорова В.А., Немец Е.А., Перова Н.В., Онищенко Н.А.* Биodeградируемый биополимерный материал «ЭластоПОБ™» для клеточной трансплантации // *Перспективные материалы.* 2004. № 3. С. 35–41.
56. *Севастьянов В.И., Егорова В.А., Немец Е.А., Перова Н.В., Онищенко Н.А.* Медико-биологические свойства биodeградируемого материала «ЭластоПОБ» // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2004. № 2. С. 47–52.
57. *Расулов М.Ф., Севастьянов В.И., Егорова В.А., Богатырев С.Р. и др.* Сравнительное изучение динамики заживления глубоких ожоговых ран при использовании аллогенных фибробластоподобных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, иммобилизованных на биodeградируемых мембранах или снятых с культурального пластика // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2005. № 2. С. 20–23.
58. *Sevastianov V.I.* Research and development of bioartificial organs and tissues by using biopolymer materials // *J. Guangdong Non-Ferrous Metals.* 2005. Vol. 15. № 2–3. P. 53–59.
59. *Потанов И.В., Ильинский И.М., Куренкова Л.Г. и др.* Пленочные системы «ЭластоПОБ» с иммобилизованными стромальными клетками костного мозга оптимизируют условия регенерации поврежденных тканей // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2005. № 3. С. 151–157.
60. *Волова Т.Г., Севастьянов В.И., Шишацкая Е.И.* Полиоксиданканоаты – биоразрушаемые полимеры для медицины / Под ред. В.И. Шумакова, 2-е изд., дополн. и переработ. Красноярск: Платина. 2006. 288 с.
61. *Дмитриев В.Б., Севастьянов В.И., Немец Е.А., Перова Н.В. и др.* Сравнительная характеристика синтетических полимеров в экспериментах на животных. *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2007. № 4. С. 47–49.
62. *Агапов И.И., Пустовалова О.С., Мойсенович М.М. и др.* Трехмерный матрикс из рекомбинантного белка паутины для тканевой инженерии // *Доклады РАН.* 2009. Т. 426. № 1. С. 115–118.
63. *Василец В.Н., Казбанов И.В., Недосеев С.Л., Нистратов В.М., Щварцкопф П.В., Севастьянов В.И.* Физические методы создания и модифицирования биополимерных матриксов // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2009. Т. XI. № 2. С. 43–46.
64. *Василец В.Н., Казбанов И.В., Ефимов А.Е., Севастьянов В.И.* Разработка новых методов формирования имплантационных материалов с использованием технологий электроспиннинга и биопринтирования // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2009. Т. XI. № 2. С. 47–53.
65. *Пустовалова О.С., Агапов И.И., Мойсенович М.М. и др.* Трехмерный матрикс из рекомбинантного белка паутины для тканевой инженерии // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2009. Т. XI. № 2. С. 54–59.
66. *Sevastianov V.I., Lubyako A.A., Perova N.V., Grishin S.M., etc.* First trial usage of the biodegradable matrix Sphero®GEL in the reconstructive surgery // *Перспективные материалы (специальный выпуск).* 2007. Т. 1. С. 147–152.
67. *Волюнец Л.И., Немец Е.А., Бельков А.В., Севастьянов В.И.* Использование биопротезов кровеносных сосудов малого диаметра с гепариносодержащим покрытием // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2004. № 2. С. 41–44.